

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-500684

(43) 公表日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>A 6 1 K 9/08  
31/19  
47/30

識別記号

A B L 7329-4C  
A B E 9455-4C  
7433-4C

序内整理番号

F I

A 6 1 K 9/08  
31/19  
47/30A B L V  
A B E  
H

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平7-530398

(86) (22) 出願日 平成7年(1995) 5月19日

(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996) 11月21日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 0 6 1 9 2

(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 3 1 9 6 8

(87) 国際公開日 平成7年(1995) 11月30日

(31) 優先権主張番号 0 8 / 2 4 8 , 5 0 0

(32) 優先日 1994年5月24日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 インサイト・ビジョン・インコーポレイテッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア州94501、  
アラメダ、アトランティック・アベニュー  
965

(72) 発明者 バテル、ラジェシュ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州94404、  
サン・マテオ、ピスタ・デル・マール2151

(72) 発明者 ボーマン、ライル・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア州94568、  
ブレザントン、マウント・タム・サークル  
5135

(74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系抗炎症性眼科用懸濁液剤

(57) 【要約】

非ステロイド系抗炎症剤、特にジクロフェナクナトリウムを含有する局所眼科用処方組成物が、少なくとも治療有効量の該薬剤を懸濁状態で、別の治療有効量の該薬剤を溶液状態で保持するようなpHおよび濃度に処方された該薬剤の水性混合物を含む。

**【特許請求の範囲】**

1. 非ステロイド系抗炎症剤を含有する水性混合物からなる局所眼科投与用の組成物であって、この組成物は、組成物中の非ステロイド系抗炎症剤の少なくとも治療有効量を懸濁状態に、組成物中の非ステロイド系抗炎症剤の別の治療有効量を溶液状態に、それぞれ保持するpHと薬剤濃度に処方されていることを特徴とする、局所眼科投与用の組成物。

2. pHが約4.0～8.0である、請求の範囲第1項記載の組成物。

3. pHが約5.0～6.8である、請求の範囲第1項記載の組成物。

4. 非ステロイド系抗炎症剤がジクロフェナク、スプロフェンおよびフルビプロフェンならびにこれらの混合物よりなる群から選ばれたものである請求の範囲第2項記載の組成物。

5. 非ステロイド系抗炎症剤がジクロフェナクである請求の範囲第3項記載の組成物。

6. ジクロフェナクが該組成物の約0.1～1重量%の量で存在し、該ジクロフェナクの約70～99%が懸濁状態にある、請求の範囲第5項記載の組成物。

7. 該組成物がさらにポリマー懸濁剤を含有する、請求の範囲第2項記載の組成物。

8. 該ポリマーが水溶性で、該組成物の粘度が約10～400 cpsである請求の範囲第7項記載の組成物。

9. 該ポリマーが水不溶性である請求の範囲第7項記載の組成物。

10. 該ポリマーが軽度に変性したカルボキシル基含有ポリマーである請求の範囲第9項記載の組成物。

11. 該組成物の粘度が約500～100,000 cpsである請求の範囲第10項記載の組成物。

12. 非ステロイド系抗炎症剤を含む水性懸濁液からなる眼の局所治療用の組成物であって、該組成物はpHが約4.0～6.8であり、懸濁液の全重量に基づいて約0.1～6.5重量%の量の架橋したカルボキシル基含有ポリマーを含有し、該薬剤の約10～99%の治療有効量が懸濁状態で、該薬剤の別の治療有効量が溶液状態

で存在する、眼の局所治療用の組成物。

13. 前記薬剤がジクロフェナク、スプロフェンおよびフルビプロフェンならびにこれらの混合物よりなる群から選ばれたものである請求の範囲第12項記載の組成物。

14. 前記薬剤がジクロフェナクである請求の範囲第13項記載の組成物。

15. 前記ジクロフェナクが組成物の約 0.1~1.0 重量%の量で存在する請求の範囲第14項記載の組成物。

16. 前記ポリマーが懸濁液の約0.1 ~1.3 重量%の量で存在する請求の範囲第9項記載の組成物。

17. 粘度が約 5,000~30,000 cpsである請求の範囲第14項記載の組成物。

18. 粘度が約 5,000~20,000 cpsである請求の範囲第15項記載の組成物。

19. 眼の治療に有効な量のジクロフェナクを含む水性懸濁液を眼に投与する工程を含む眼の炎症の治療方法であって、該組成物のpHが約 4.0~8.0 であり、ジクロフェナクの濃度が、該ジクロフェナクの少なくとも一部を懸濁状態に、別の一部を溶液状態に保持するような濃度である方法。

20. 眼の治療に有効な量のジクロフェナクを含む水性懸濁液を眼に投与する工程を含む眼の治療方法であって、該組成物のpHが約 5.0~6.8 であり、ジクロフェナクの濃度が、該ジクロフェナクの70~99%を懸濁状態に、残りを溶液状態に保持するような濃度である方法。

21. 非ステロイド系抗炎症剤を含有する水性混合物を、組成物中の非ステロイド系抗炎症剤の少なくとも治療有効量を懸濁状態に、別の治療有効量の非ステロイド系抗炎症剤を溶液状態に保持するpHおよび薬剤濃度に処方した組成物を、眼に局所投与することからなる眼の炎症の治療方法であって、溶液状態の治療有効量の薬剤が直ちに治療効果を発揮し、懸濁状態の治療有効量の薬剤が経時的に懸濁液からの薬剤放出により治療効果を発揮する、治療方法。

22. 非ステロイド系抗炎症剤がジクロフェナクである請求の範囲第21項記載の眼の炎症の治療方法。

23. ジクロフェナクが該処方組成物の約 0.1~1 重量%の量で存在し、該ジクロフェナクの約70~99%が懸濁状態にある、請求の範囲第22項記載の眼の炎症の

治療方法。

24. 処方組成物を約 5.0~6.8 の pH で投与する請求の範囲第23項記載の眼の炎症の治療方法。

**【発明の詳細な説明】****非ステロイド系抗炎症性眼科用懸濁液剤****発明の背景****発明の分野**

本発明は、眼科用処方組成物、より詳しくは非ステロイド系抗炎症性薬剤、特にジクロフェナクナトリウムの眼科用処方組成物に関する。

**関連技術の説明**

シクロオキシゲナーゼは、多くの動物モデルにおいて眼内炎症の媒介物（メディエータ）であることが示されてきたプロスタグランジン類の生合成に必須の酵素である。かかる炎症の治療には、ステロイド系化合物が使用されてきたが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤として知られる薬剤の群から選ばれた非ステロイド系抗炎症剤が、眼科用ステロイドと同じような眼組織での副作用の発生傾向を示さなかったために、ステロイドに代わって使用されるようになってきた。非ステロイド系薬剤はまた、多様な組織において痛みと炎症を軽減するために、広く処方されている。非ステロイド系薬剤は、眼内で局所用薬剤として使用すると、炎症応答を抑制し、手術外傷の副作用（手術減数分裂を防ぐ瞳孔上で）、白内障手術後の眼後部での液体の蓄積（手術後黄斑水腫）、ならびに前眼房の脈管漏れおよび炎症細胞を防止する。非ステロイド系抗炎症剤の眼内での局所投与はまた、アレルギー性結膜炎によるある種の痒みを軽減するようである。ジクロフェナクナトリウム、スプロフェン、およびフルビプロフェンが、白内障摘出手術を受けた患者の手術後炎症の治療にこれまで用いられてきた非ステロイド系抗炎症剤である。

抗炎症剤は従来は中性pHの溶液状で投与されてきた。抗炎症剤を懸濁液の形態で注射することも提案された。懸濁液は、その薬剤の可溶性があまり高くない場合に局所眼科投与用に使用されてきた。しかし、薬剤が許容されるpHで可溶性である場合には、懸濁液の粒子により引き起こされる刺激の可能性を避けるために溶液が通常は使用される。下記の特許に、ジクロフェナクを包含する非ステ

ロイド系抗炎症剤を含有する眼科用溶液が例示されている。

Nagyの米国特許第4,960,799号は、眼炎症の局所治療用のオルトー（2,6-ジクロロフェニル）アミノフェニル酢酸ナトリウム（ジクロフェナクナトリウムの化学名）の貯蔵安定性のある水溶液に関する。Nagyが教えるこの溶液のpHは、約7.0~7.8である。

Doulakasの米国特許第4,829,083号は、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールまたはその同族物質を添加した液体またはゲル状眼科用薬剤における水銀含有保存剤の安定化に関する。

Doulakasの米国特許第4,829,088号は、ジクロフェナクナトリウムを含有する水溶液状の眼科用薬剤に関する。この水溶液剤は保存剤として2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールを含有する。

Cherng-Chyiらの米国特許第5,110,493号は、第4級アンモニウム保存剤および非イオン性界面活性剤を含有する眼科用非ステロイド系抗炎症性薬剤処方組成物に関する。

しかし、大部分の非ステロイド系抗炎症剤は、局所用溶液として使用すると、眼内で刺すような刺激を生ずる。この一過性の痛みと刺激で涙液が出てしまい、この涙液でその薬剤が眼から洗い流されてしまうので、その薬剤の生体内利用率が低減する。非ステロイド系抗炎症剤の慣用の溶液剤のpHは一般に7.0ないし約8.0である。このpHレベルは、この種の薬剤の完全な溶解性を与えるので、高濃度の薬剤が角膜にすぐに利用可能となる。眼上に薬剤が高濃度で存在すると、その薬剤の痛みと刺激という副作用がさらに悪化する。

本発明は、抗炎症剤の溶液で経験されてきた刺激や痛みを低減ないし解消する、非ステロイド系抗炎症剤を含有する局所眼科用薬剤処方組成物を提供する。本発明の処方組成物は、非ステロイド系抗炎症剤により治療する任意の症状の治療に有用であろう。

従って、本発明の目的は、非ステロイド系抗炎症剤を含有する新規な局所眼科用薬剤処方組成物を提供することである。

本発明の別の目的は、新規な眼の治療方法を提供することである。

#### 発明の要約

本発明の1態様は、非ステロイド系抗炎症剤の水性懸濁液からなる眼の治療用の局所眼科用薬剤組成物であって、該組成物のpHおよび薬剤濃度が、該薬剤の少なくとも一部が懸濁状態となるように選択されていることを特徴とする組成物である。

本発明はまた、かかる懸濁液剤を治療を必要とする眼に局所投与することにより、炎症を含む眼の疾患を治療する方法も提供する。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、非ステロイド系抗炎症剤の水性混合物からなる眼の局所治療用組成物を提供する。この組成物のpHは約4.0~8.0、好ましくは約5.0~6.8であり、該薬剤の少なくとも一部は、この組成物の前記pHで懸濁状態に確保された貯蔵部(reservoir)として保持される。懸濁状態に確保された量は治療の必要性に応じて変動しうが、一定時間にわたって懸濁液から遅延(持続)した放出による眼への治療効果を果たすのに少なくとも十分な量であろう。眼への局所投与後に直ちに治療効果を発揮するのに十分な量の薬剤がまた溶液状態でも存在しよう。典型的には、混合物中に含まれる薬剤全体の約80%ないし約90%が懸濁状態で存在しよう。しかし、この量は、どれだけの薬剤の供給が求められるか、および求められる薬剤供給の持続時間に応じて変動しうる。懸濁状態の治療薬剤の量は、例えば、混合物中に含まれる薬剤の全量の約70~99重量%の範囲内または約10~99重量%の範囲内でよい。但し、この組成物では、薬剤の100%が懸濁状態にあることはない。直ちに治療効果を発揮させるために、一部の量は溶液状態で存在しよう。

本発明の組成物は、薬剤の溶解特性に応じて、約4ないし約8のpHを示しうる。ジクロフェナクが治療薬剤である好適態様においては、好ましいpH範囲は約5.0~6.8である。薬剤の濃度と組成物のpHは、持続した薬剤供給による治療効果を果たすのに十分な量の治療薬剤が懸濁状態にあるのを確保するように選択されよう。このようにして、溶液状態にある薬剤部分は直ちに治療効果に利用され、懸濁状態にある薬剤部分は貯蔵部として作用し、時間と共に徐々に放出される。

非ステロイド系抗炎症剤の溶解度はpH依存性があり、通常はpHが高いほど、処方組成物中の薬剤の溶解度が高くなる。例えば、本発明におけるように、pHが約6.8より低いと、1%のジクロフェナクナトリウムを含有する処方組成物は、実質的に全量のジクロフェナクが懸濁状態で存在する。溶液ではなく懸濁液として組成物を処方することにより、薬剤と眼組織とが直ちに接触することが阻止され、こうして、かかる薬剤の溶液を投与して薬剤の全量が眼組織と直ちに接触するようにした場合に経験されてきた刺激や痛み感覚作用が軽減される。

次の表1、2および3に示すように、懸濁状態のジクロフェナクナトリウム、スプロフェンおよびフルビプロフェンの割合は、濃度およびpHに依存する。従って、pH制御によりジクロフェナクの少なくとも一部を懸濁状態で提供することにより、患者に投与した時に、より少ない一過性の痛みや刺激が観察される。

表1

懸濁状態のジクロフェナクナトリウムの割合 (%)				
pH	処方組成物中のジクロフェナクナトリウムの濃度			
	0.001	0.01	0.1	1.0
3.7	100	100	100	100
4.0	99	99	99	99
4.6	90	99	99	99
5.2	20	92	99	99
5.9	0	50	95	99
6.3	0	0	76	98
6.5	0	0	35	93
7.3	0	0	0	64



表 2

懸濁状態のスプロフェンの割合 (%)					
p H	処方組成物中のスプロフェンの濃度				
	0.001	0.01	0.1	1.0	5.0
4.0	0	0	77	98	99
5.0	0	0	45	95	99
6.0	0	0	0	54	95
7.0	0	0	0	0	68

表 3

懸濁状態のフルビプロフェンの割合 (%)					
p H	処方組成物中のフルビプロフェンの濃度				
	0.001	0.01	0.1	1.0	5.0
4.0	20	92	99	99	99
5.0	0	33	93	99	99
6.0	0	0	0	80	98
7.0	0	0	0	24	92

各種の非ステロイド系抗炎症薬剤が、ある一定 pH で異なる溶解度を示す。このような溶解度の違いは、既知であるか、或いは当業者が熟知している手法により確認することができる。従って、本発明の組成物に使用する懸濁状態の非ステロイド系抗炎症剤（NSA I 剤）の量は、例えば、選択した薬剤の種類、必要な投与量、所望の薬剤放出プロファイル（持続放出の程度）、薬剤の投与条件および組成物の pH 等に応じて変動しよう。しかし、一般には、全 NSA I 剤の約 70～99% が懸濁状態にある組成物とすることが好ましい。但し、その薬剤の少なくとも一部が懸濁状態にあり、その量が持続した薬剤放出中に治療効果を示すのに十分な量であれば、他の量（10～99% といった）も使用できる。既に説明したよ

うに、治療有効量の薬剤が溶液状態でも存在していなければならない。治療剤ま

たは薬剤の全量は、選択した目標の症状を治療するのに有効な量で組成物中に存在させる。眼の炎症の場合、この濃度は一般に組成物の約 0.001~5.0 重量%であろう。好ましくは、薬剤は組成物の約 0.005~3.0 重量%、より好ましくは約 0.1~1.0 重量%の量である。これと同じ範囲の薬剤濃度が、治療を必要とする広範囲の症状ならびに炎症の治療に適当であると思われる。

ここで用いた非ステロイド系抗炎症剤とは、シクロオキシゲナーゼ阻害剤として有用な全ての非麻酔性鎮痛作用/非ステロイド系抗炎症作用を持つ化合物を意味するものである。好ましくは、非ステロイド系抗炎症剤は下記の1または2以上である：アスピリン、ペノキサプロフェン、ベンゾフェナク、ブクロキシム酸、ブチブフェン、カルプロフェン、シクロプロフェン、シンメタシン、クリダナク、クロピラク、ジクロフェナク、エトドラク、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルノキサプロフェン、フラプロフェン、フルルビプロフェン、フロブフェン、フロフェナク、イブプロフェン、イブフェナク、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセバク、ケトロプロフェン、ラクトロラク、ロナゾラク、メチアジニク、ミロブオフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、オキセピナク、フェナセチン、ピルプロフェン、ピラゾラク、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、トルメチン、およびゾメピラック。好ましくは、この薬剤はジクロフェナク、スプロフェンおよびフルルビプロフェンナトリウムならびにこれらの混合物よりなる群から選ばれる。より好ましくは、非ステロイド系抗炎症剤はジクロフェナクナトリウムである。

処方組成物の pH および薬剤濃度は、有効な治療処置を開始させるのに十分な薬剤が溶液状態で存在するが、少なくとも薬剤の一部は、その薬剤の放出を経時的に遅らせる薬剤の貯蔵庫として作用するように懸濁状態で存在する、ように選択する。この水性混合物の pH は、約 4.0~8.0、好ましくは約 5.0~6.8 の範囲内でよいが、非ステロイド系抗炎症剤の所望の懸濁量を確保するのに必要なレベルとする。

本発明の組成物は水性懸濁液として処方することができる。この組成物は、懸

濁剤として水溶性ポリマーまたは水不溶性ポリマーを含有していてもよい。かかる水溶性ポリマーの例はヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース系ポリマーである。水不溶性ポリマーは好ましくは架橋したカルボキシビニルポリマーである。但し、本発明は懸濁液中のポリマーの存在の有無に関係なく、薬剤が懸濁状態で存在する必要があることに留意することが重要である。

本発明の好適態様は、薬剤を経時的に放出するゲルまたは液滴を形成するために不溶性ポリマーを含有する。好ましくは、このポリマーは、懸濁液の全重量の約 0.1~6.5 重量%、より好ましくは約 1.0~1.3 重量%の量の、架橋したカルボキシル基含有ポリマーである。本発明に使用する好適なカルボキシル基含有ポリマーとその製造方法は、Davis らの米国特許第5,192,535 号に記載されているので、この米国特許を参考のために援用する。このようなポリマー担体としては、軽度架橋したカルボキシル基含有ポリマー（ポリカーボフィル、またはカーボ

ポール（Carbopols）<sup>®</sup>など）、デキストラン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール400、ならびにポリビニルピロリドン、多糖類ゲルおよびゲルライト（Gelrite）<sup>®</sup>といった他の高分子粘滑剤（demulcents）が挙げられる。ポリカーボフィルを含有するデュラサイト（DuraSite）<sup>®</sup>なる商品名で知られるカルボキシル基含有ポリマー系も使用でき、これは薬剤を制御された速度で放出する持続性の局所眼科用薬剤供給系である。

本発明の水性混合物はまた、水性懸濁液の全重量に基づいて約 0.1~6.5 重量%、好ましくは約 0.5~4.5 重量%の範囲の量の、懸濁した軽度架橋したポリマー粒子を含有していてもよい。この水性混合物は、生理学的または眼科学的に有害な成分を含有しない滅菌純水、好ましくは脱イオン水または蒸留水を用いて調製することが好ましく、任意の生理学的または眼科学的に許容される pH 調整用の酸、塩基または緩衝剤（例、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、塩酸などの酸、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、THAM（トリスヒドロキシメチルアミノメタン）などの塩基、ならびにクエン酸/ブドウ糖、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウムおよび前述の酸と塩基との混合物等の塩および緩衝剤）を用い

て、約 4.0~6.8、好ましくは約 5.5~6.5 の pH に調整されよう。

本発明の水性懸濁液を処方する場合、適当な量の生理学および眼科学的に許容される塩を用いて、懸濁液の浸透圧 ( $\pi$ ) を約 10~400 mOsm (ミリオスモル) に調整することができる。塩化ナトリウムが生理学の液体に近似させるのに好適であり、水性懸濁液の全重量に基づいて約 0.01~1 重量%、好ましくは約 0.05~0.45 重量% の範囲の量の塩化ナトリウムを用いると、上記範囲内の浸透圧 (オスモル濃度) が得られよう。また、上記範囲内の浸透圧を得るのに、塩化ナトリウムに加えてまたは塩化ナトリウムに代えて、カリウム、アンモニウムなどのカチオンと、塩素、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸、重硫酸、重硫酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどのアニオンとから構成された当量の 1 種もしくは 2 種以上の塩を使用することもある。マンニトール、デキストロース、グルコースなどの糖類または他のポリオールを添加して浸透圧を調整してもよい。

上述した範囲内で選択した、不溶性の軽度架橋したポリマー粒子の量、pH および浸透圧は、互い同士、また架橋度と相関して、25 番スピンドルと 13 R 少試料アダプタとを取り付けたブルックフィールドデジタル LVT 粘度計を 12 rpm で用いて室温 (約 25°C) で測定した時の粘度が約 500~100,000 cps、好ましくは約 5,000~30,000 cps または約 5,000~20,000 cps の範囲内である水性懸濁液を生じよう。本発明の処方組成物は、選択した投与経路に適合した粘度を有するべきである。点眼形態に適した粘度は約 30,000 cps までである。リボン形態で眼科投与するのに有利な粘度範囲は約 30,000~100,000 cps である。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような水溶性ポリマーを使用する場合、粘度は典型的には約 20~400 cps、より普通には約 10~200 cps または約 10~25 cps であろう。

本発明の組成物は、通常は界面活性剤を含有しており、所望により追加の薬剤、緩衝剤、酸化防止剤、張力調整剤、保存剤、増粘剤もしくは粘度調整剤などを含むアジュバント (佐薬) を含有していてもよい。この処方組成物中の添加剤は、望ましくは、塩化ナトリウム、EDTA (エデト酸二ナトリウム)、および/また

はBAK（塩化ベンザルコニウム）を包含しうる。

非ステロイド系抗炎症剤は、疾病または医学的症状の治療または改善に使用さ

れる非ステロイド型の物質である。これらは、眼それ自体または眼の周囲組織の症状を治療するための薬剤と、眼に関連するもの以外の局所症状を治療するために眼経路を経て投与される薬剤とを包含する。眼科用薬剤は本発明の局所薬剤供給系に、一般に他の投与形態における投与量に匹敵する治療有効量で含有させるが、この量は通常は処方組成物の全重量に基づいて約 0.001～5 重量%、好ましくは約 0.1～1 重量%の範囲内の量であろう。例えば、こうして約 0.1～1.0 重量%の抗炎症性非ステロイド型化合物を眼に投与することができる。

本発明の水性懸濁液により供給された点眼液から生ずる粘稠なゲルは、典型的には、約2～12時間、例えば、約3～6時間の範囲内の眼内の滞留時間を示す。このような薬剤供給系に含まれる薬剤は、薬剤自体およびその物理的形態、系の薬剤含有量の程度およびpH、ならびに使用した場合には薬剤供給用佐薬（例えば、眼表面と適合性のあるイオン交換樹脂を存在させることができる）の種類、といった要因に依存した速度でゲルから放出されよう。好ましくは、この水性懸濁液は、約 $10^{-8}$ ～ $10^{-4}$  M、より好ましくは $10^{-7}$ ～ $10^{-5}$  Mの範囲内の非ステロイド系抗炎症剤の持続した濃度を、水性または治療した眼組織中に少なくとも2時間、好ましくは少なくとも3時間にわたって付与する。

本発明の眼科用懸濁液は、眼に投与する前のその粘度と等しいか、実質的に等しい粘度を眼内で保持するように処方することができる。或いは、本発明の眼科用懸濁液は、涙液と接触するとゲル化が増大するように処方することもできる。例えば、デュラサイト®を含有する処方組成物を低めのpHで眼に投与すると、このデュラサイト®系は涙液と接触すると膨潤する。このゲル化またはゲル化の増大により、懸濁した薬剤粒子の捕捉が起こり、眼内における組成物の滞留時間が長くなる。薬剤の溶解度は涙液中ではより高いので、懸濁粒子が経時的に溶解するにつれて薬剤が徐々に放出される。これらの全ての結果として、患者の快適さが増し、薬剤が眼組織と接触している時間が長くなるので、薬剤吸収の程度および眼内における処方組成物の作用の持続時間が増大する。

上には非ステロイド系抗炎症剤を溶液状態および懸濁状態で含有する粘稠な水性高分子懸濁液に関連して説明したが、本発明の組成物は任意の他の適当な形態に処方することもできる。例えば、ジクロフェナクナトリウムを溶解し、塩化ナ

トリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび界面活性剤を含有する調剤組成物に滅菌濾過により添加してもよい。この混合物をその後、既知の手法、例えば水酸化ナトリウムの添加、により適当な pH に調整してもよい。他の方法も当業者には明らかであろう。

一般に、局所眼科用投与に適した眼科用処方組成物は、当業者に周知の手法に従って処方および投与することができる。完成した処方組成物は、光への露出から保護するために不透明または褐色の容器に入れて、不活性雰囲気下に保管することが好ましい。本発明の水性懸濁液は、保存剤を含有しない 1 回用の再密閉できない容器に封入することができる。これは、1 回量の薬剤を眼に点眼またはリボン形態で供給することができ、使用後に容器は廃棄される。このような容器を用いると、特に水銀系保存剤を含有する眼科用薬剤で起こることが認められてきたような、保存剤が関係する角膜上皮の刺激や過敏の可能性が排除される。所望により、多数回用の容器を使用することもできる。これは、特に本発明の水性懸濁液は粘度が比較的低いため、点眼により一定した正確な用量の薬剤を必要なだけ一日に何回も眼に投与できるためである。保存剤を含有させる懸濁液において、適当な保存剤はクロロブタノール、ポリクワット (polyquat)、塩化ベンザルコニウム、臭化セチル、ソルビン酸などである。

当業者が本発明の各種態様をより完全に理解できるように、以下に表および実施例を示す。これらの実施例は例示の目的だけに示すのであり、制限を意図したものと考えるべきではない。

表 4

成 分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
ジクロフェナクNa	0.01	1.0	0.01	1.0	0.01
ノベオンA A-1	—	—	1.3	1.3	1.3
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	0.2	0.2	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	—
マンニトール	—	—	—	—	—
デキストロース	—	—	—	—	2.8
正リン酸	—	—	—	—	—
ホウ酸ナトリウム	—	—	—	—	—
ブルロニックP127	0.05	0.2	0.05	0.2	0.05
水酸化ナトリウム	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分
精製水を加えて	100%	100%	100%	100%	100%

表 4 (続き)

成 分	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
ジクロフェナクNa	1.0	0.01	1.0	0.01	1.0
ノベオンA A-1	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	—	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ナトリウム	—	—	—	0.5	0.5
マンニトール	—	—	—	1	1
デキストロース	2.8	—	—	—	—
正リン酸	—	0.5	0.5	—	—
ホウ酸ナトリウム	—	0.5	0.5	—	—
ブルロニックP127	0.2	0.05	0.2	0.05	0.2
水酸化ナトリウム	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分	pH6±十分
精製水を加えて	100%	100%	100%	100%	100%

表 5

組 成 物	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
スプロフェン	1.0	2.0	—	1
フルビプロフェン ナトリウム	—	—	1.0	0.1
ノベオンAA-1	1.3	1.3	1.3	1.3
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5
マンニトール	1	1	1	1
ブルロニックF127	0.2	0.05	0.2	0.05
水酸化ナトリウム	pH6に十分	pH6に十分	pH6に十分	pH6に十分
精製水を加えて	100%	100%	100%	100%

## 実施例1～2

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム（EDTA）、および界面活性剤を溶解し、上部に取付けた攪拌機で10分間攪拌する。得られた溶液を121℃のオートクレーブで20分間加熱して滅菌する。別に、ジクロフェナクナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、滅菌濾過（0.22μmのフィルター）により添加し、10分間攪拌して、混合物を得る。この混合物を10N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水を加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。実施例1および2の組成物の粘度は約10～200 cps、好ましくは約10～25 cpsであろう。

## 実施例3～4

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーに、ノベオンAA-1（Noveon AA-1）を徐々に分散させ、上部に取付けた攪拌機で1.5時間攪拌する。ノベオンAA-1は、B.F. Goodrich社から入手できるアクリル酸ポリマーである。次に、得られたポリマー溶液に、エデト酸ナトリウム（EDTA）と塩化ナトリウムとを加え、各添加の後ごとに10分間攪拌する。このポリマー懸濁液のpHは約3.0～3.5である。得られた混合物を121℃のオートクレーブで20分間滅菌する。別に、ジクロフェナクナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、滅菌濾過（0.22μmのフ



イ

ルター)により上記ポリマー混合物に添加し、10分間攪拌する。この混合物を10 N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水と界面活性剤とを加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。

#### 実施例 5～6

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーにノベオンAA-1を徐々に分散させ、上部に取付けた攪拌機で1.5時間攪拌する。ノベオンAA-1は、B.F. Goodrich社から入手できるアクリル酸ポリマーである。次に、得られたポリマー懸濁液に、エデト酸ナトリウム(EDTA)を加え、10分間攪拌する。このポリマー懸濁液のpHは約3.0～3.5である。得られた混合物を121℃のオートクレーブで20分間滅菌する。最終重量の1/10の水にデキストロースを溶解し、上記のポリマー懸濁液に滅菌濾過(0.22μmのフィルター)により添加し、10分間攪拌する。別に、ジクロフェナクナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、滅菌濾過により上記ポリマー混合物に添加し、10分間攪拌する。この混合物を10 N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水と界面活性剤とを加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。

#### 実施例 7～8

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーにノベオンAA-1を徐々に分散させ、上部に取付けた攪拌機で1.5時間攪拌する。ノベオンAA-1は、B.F. Goodrich社から入手できるアクリル酸ポリマーである。次に、得られたポリマー懸濁液に、エデト酸ナトリウム(EDTA)、正リン酸、およびホウ酸ナトリウムを加え、各添加の後ごとに10分間攪拌する。このポリマー溶液のpHは約3.0～3.5である。得られた混合物を121℃のオートクレーブで20分間滅菌する。別に、ジクロフェナクナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、滅菌濾過(0.22μmのフィルター)により上記ポリマー混合物に添加し、10分間攪拌する。この混合物を10 N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水と界面活性剤とを加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。

#### 実施例 9～10

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーにノベオンAA-1を徐々に分散させ、上部に取付けた攪拌機で1.5時間攪拌する。ノベオンAA-1は、B.F. Goodrich社

から入手できるアクリル酸ポリマーである。次に、得られたポリマー懸濁液に、エデト酸ナトリウム(EDTA)、塩化ナトリウムおよびマンニトールを加え、各添加の後ごとに10分間攪拌する。このポリマー溶液のpHは約3.0~3.5である。得られた混合物を121℃のオートクレーブで20分間滅菌する。別に、ジクロフェナクナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、滅菌濾過(0.22μmのフィルター)により上記ポリマー混合物に添加し、10分間攪拌する。この混合物を10N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水と界面活性剤とを加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。

#### 実施例11~14

最終重量のほぼ1/3の水を入れたビーカーにノベオンAA-1を徐々に分散させ、上部に取付けた攪拌機で1.5時間攪拌する。ノベオンAA-1は、B.F. Goodrich社から入手できるアクリル酸ポリマーである。次に、得られたポリマー懸濁液に、エデト酸ナトリウム(EDTA)、塩化ナトリウムおよびマンニトールを加え、各添加の後ごとに10分間攪拌する。このポリマー溶液のpHは約3.0~3.5である。得られた混合物を121℃のオートクレーブで20分間滅菌する。別に、スプロレンまたはフルルビプロフェンナトリウムを最終重量のほぼ1/2の水に溶解し、水酸化ナトリウムによりpHを7~8に調整した後、滅菌濾過(0.22μmのフィルター)により上記ポリマー混合物に添加し、10分間攪拌する。この混合物を10N水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し、滅菌濾過により水と界面活性剤とを加えて最終重量にし、1回量用の複数の容器に無菌的に充填する。

本発明の上記説明は、主に本発明の好ましい実施態様に向けたものである。ここに説明した技術思想の実際の実行に際しては、以下の請求の範囲に規定される本発明の精神および範囲から逸脱せずに、さらに変更および修正を容易にすることができ、または本発明の実施により習得できることは、当業者には自明であろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Int. Application No.
IPC 6 A61K9/10 A61K31/19 A61K31/38 A61K31/00		PCT/US 95/06192
According to International Patent Classification (IPC) as to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	INT. J. PHARMACEUT., vol. 55, no. 2-3, 1989 pages 123-128, VULOVIC ET AL. 'Some studies into the properties of indomethacin suspensions intended for ophthalmic use' * see whole document *	1-3, 7, 8, 21
X	US-A-4 559 343 (HAN ET AL.) 17 December 1985 * see col. 3-4, claims * -- -/-	1, 2, 4, 7-11, 21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the combination of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed as above.		
Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other prior documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 August 1995		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 518 Patentstrasse 2 NL - 2280 LV The Hague Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 31 651 gpo nl, Fax (+31-70) 540-3016		Authorized officer  Isert, B

## INTERNATIONAL-SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.  
PCT/US 95/06192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. CLIN. RES. DRUG DEVELOPMENT, vol. 2, no. 4, December 1988 pages 233-239, WEISWEILER ET AL. 'Comparative comfort of flurbiprofen solution and indomethacin suspension eyedrops' * see abstract, penultimate abstract of the discussion *	1,2,21
A	---	1-24
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008 no. 007 (C-204), 12 January 1984 & JP.A.58 174309 (WAKANOTO SEIYAKU KK) 13 October 1983, see abstract	1-24
A	---	
A	US-A-5 296 228 (ALLERGAN) 22 March 1994 * see example VI, col. 3, lines 10-52 *	1-24
P,X	---	
	WD-A-94 10976 (DISPERSA AG; GOLDENBERG MERRILL S (US); BECKMAN ALICE (US); RENNWA) 26 May 1994 *see examples 3-5 *	1-8, 19, 21,22,24
	-----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 95/06192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4559343	17-12-85	CA-A- 1217144	27-01-87
		EP-A, B 0105635	18-04-84
		JP-C- 1846167	25-05-94
		JP-A- 59073520	25-04-84
US-A-5296228	22-03-94	EP-A- 0630262	28-12-94
		JP-T- 7504663	25-06-95
		WO-A- 9317716	16-09-93
WO-A-9410976	26-05-94	AU-B- 5599594	08-06-94

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 シェン、ベン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州94542,

ヘイウッド、ヘミングウェイ・コート

26967